

Bogotá, D.C., 12 de septiembre de 2017

Doctor

JOSE LUIS SALAZAR LÓPEZ

Director Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO -SIC-

E.

S.

D.

REF.: SOLICITANTE: FARMACÉUTICOS RAYERE, S.A.
TÍTULO: "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SINERGÍSTICA
DE DOS ANALGÉSICOS CON DISTINTO PERFIL
FARMACOCINÉTICO"
EXPEDIENTE: 15264156

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO OFICIO No. 8349

HELENA CAMARGO WILLIAMSON, mayor de edad y vecina de Bogotá D.C., identificada como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderada de la sociedad **FARMACÉUTICOS RAYERE, S.A.**, domiciliada en México D.F., México, respetuosamente me dirijo a usted con el fin de dar respuesta al examen de fondo dentro del término legal.

1. DE LA SOLICITUD DE PATENTE

El presente documento se presenta como contestación al Examen de Fondo realizado a la solicitud de patente.

REIVINDICACIONES (ART. 30 D486, ART. 22 PCT)

En respuesta a las objeciones se presenta un capítulo reivindicatorio modificado que incluye 7 reivindicaciones.

- Dando por superadas las objeciones a la reivindicación 1 relacionadas con la concisión y el términos "*combinación*", ésta se ha modificado como se presenta a continuación:

"Una combinación farmacéutica analgésica caracterizada porque contiene meloxicam y clonixinato de lisina, en proporciones que pueden variar desde 1:25 hasta 1:50 (p/p) respectivamente."

Ahora bien, las proporciones 1:25 y 1:50 fueron probadas tal como se cita en la tabla 1 (Pág. 14 de la solicitud PCT/folio 19 descripción inicial presentada en Colombia). En la página 15, se demuestra por qué estas proporciones también producen sinergia

analgésica, ya que los índices de interacción γ (gama) son 0.379 ± 0.082 para la proporción 1:25 y 0.235 ± 0.050 para la proporción 1:50. Cuando los valores de γ son menores a 1, se habla de que existe sinergia terapéutica entre los dos fármacos (esto se explica en la misma página).

Así pues, habiendo definido más específicamente los componentes, se dan por superadas las objeciones mencionadas.

Dado que los cambios propuestos son una limitación del capítulo reivindicatorio, dichas modificaciones se ajustan a los parámetros establecidos en el artículo 34 de la Decisión 486, pues las enmiendas efectuadas no amplían el alcance de la divulgación original.

2. OPOSICIÓN

Frente a los argumentos presentados por el Examinador en relación a la oposición presentada por LAFRANCOL SAS, el solicitante manifiesta lo siguiente:

- El documento US 2004/229038 A1 (Nanoparticulate meloxicam formulations) es una solicitud cuya patente fue concedida en Estados Unidos con el No. US 8,512,727 B2 en Agosto 2013 que describe composiciones de meloxicam que tienen un tamaño de partícula menor a 2000 nm, con el propósito de mejorar la biodisponibilidad del meloxicam dado su baja solubilidad (se anexa documento).

Los ejemplos y la figura que presenta el documento US 2004/229038 A1, se refieren a composiciones farmacéuticas en forma de dispersiones líquidas formuladas con nano-partículas de meloxicam, excipientes, estabilizadores, etc. las cuales al ser administradas oralmente a perros, muestran tener una farmacocinética más favorable para meloxicam que la formulación comercial de referencia Mobic®.

La solicitud original (US 2004/229038 A1) tiene 73 reivindicaciones, de las cuales la reivindicación 68 habla de que el método descrito de formulaciones de nanopartículas de meloxicam (Reivindicación 50), adicionalmente pueden tener al menos un principio activo que no es meloxicam, pudiendo ser éste clonixina, la cual es mencionada entre más de 260 principios activos (Reivindicación 71). No obstante, en ningún ejemplo tabla o figura se presenta evidencia alguna de una formulación que contenga meloxicam y alguno de los principios activos que menciona.

En la patente concedida a la solicitud US 2004/229038 A1 (patente US 8,512,727), solamente se presentan 19 reivindicaciones, quedando eliminada la reivindicación 71. La mención de clonixina únicamente se incluye en la descripción (junto con los otros más de 260 principios activos). En este sentido quiero comentar que el documento citado (US 2004/229038 A1) hace mención a un gran número de principios activos que pudieran ser combinados con meloxicam, sin presentar evidencia alguna de la factibilidad de tales combinaciones, sus ventajas terapéuticas, el posible antagonismo o riesgo que conllevara para la salud. Tampoco hay ninguna filtración o exclusión de uno o más de ellos basándose en principios científicos de farmacología, simplemente se toma una lista de principios activos en orden alfabético de alguna fuente de la literatura medico-farmacológica, y se transcribe sin ningún rigor.

Adicionalmente, cabe aclarar que la clonixina no es lo mismo, ni desde el punto de vista de sus propiedades fisicoquímicas ni terapéuticas que el clonixinato de lisina, lo cual queda ampliamente demostrado en la patente: US Patent 3,973,027, Analgesic method containing Lysine 2-(2-methyl-3-chloro-anilino)-3-nicotinate.

- Con respecto al efecto técnico ventajoso de la combinación Meloxicam/Clonixinato de lisina, es importante reiterar que cada combinación es indicada para cada caso especial de dolor e inflamación, con un tratamiento agudo o crónico. En particular hacer combinaciones, permite tener efectos analgésicos mayores con menor cantidad de fármaco y por lo tanto con menos efectos adversos.

Por otra parte, el meloxicam tiene una farmacocinética muy distinta al clonixinato de lisina y ketorolaco. Estas distintas características hacen que su potencia y el inicio y la duración del efecto analgésico sea distinta entre ellos, y que el tiempo que dura la terapia también sea distinto por los efectos adversos que presentan. Por lo tanto sí se puede hablar de una ventaja técnica en la combinación CLMXC (Ver la siguiente tabla).

Tabla 1. Ventaja técnica combinación CLMXC

	*Tmax (horas)	*T _{1/2} (horas)	**CI ₅₀ COX (µM)	*Posología	*Duración de la Terapia
Meloxicam	5-10	15-20	5.7	7.5-15 mg 2 veces al día	2 meses o más
Ketorolaco	0.5-1.0	4-6	0.00019	10 mg 3 a 4 veces al día	5 días
Clonixinato De Lisina	0.64 - 1.3 0.7***		3.6****	250 mg 3 a 4 veces al día	3 meses

Tmax: Tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima después de una administración oral.

T_{1/2}: Tiempo de vida media de eliminación del fármaco en la circulación.

CI₅₀COX-1: Concentración del fármaco para inhibir el 50% de la actividad de la isoforma 1 de la enzima ciclooxigenasa (COX-1). Esta concentración es inversamente proporcional a la magnitud del daño que provoca el fármaco en la mucosa gástrica.

*Goodman & Gilman’s Manual of Pharmacology and Therapeutics. Brunton et al Eds. The McGraw-Hill Companies, Inc. 2008.

**Warner T., et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 96, pp. 7563-7568, June 1999. Pharmacology.

*** Marcelín-Jiménez G, P. Ángeles-Moreno A, García GA, et al. “Bioavailability of 250 mg lysine clonixinate tablets after a single oral dose in a healthy female Mexican population under fasting conditions”. Int J Clin Pharmacol & Therap. 2010; 48 (5): 349-354.

**** Pallapies D, Rohleder G, Nagyiványi P, Peskar BA, et al. Effects of lysine clonixinate and ketorolac tromethamine on prostanoid release from various rat organs incubated ex vivo. *Life Sci.*1995; 57(2):83-9.

3. DEL ESTADO DE LA TECNICA

El examinador consideró que las reivindicaciones 1 a 7 de la solicitud de patente de invención no cumplen con el requisito de Nivel Inventivo debido a las siguientes publicaciones:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación	Reivindicaciones afectadas	Requisito que se afecta
D1	WO2007148950	"Synergistic Pharmaceutical Composition Of Ketorolac And Lysine Clonixinate"	27 de diciembre de 2007	1 a 7	Nivel Inventivo
D2	US2004229038	"Nanoparticulate meloxicam formulations"	18 de noviembre de 2004	1 a 7	Nivel Inventivo

4. EXAMEN DE PATENTABILIDAD (ART 14 D486)

Buscando dar claridad sobre las características técnicas de la invención, se procede a presentar los siguientes argumentos de frente a la novedad y nivel inventivo de la invención.

Novedad (Art. 16 D 486)

El Examinador reconoce la **novedad** de la presente invención, pues ninguno de los documentos WO2007148950 (D1 de aquí en adelante) y US2004229038 (D2 de aquí en adelante) divulga todas y cada una de las características técnicas de la presente invención en una misma realización particular.

Nivel Inventivo (Art. 18 D 486)

De otra parte, el examinador ha objetado las reivindicaciones 1 a 7 al considerar que la solución propuesta en cada una de ellas, es obvia para una persona normalmente versada en la materia. Sin embargo, frente a esta consideración:

Se reitera que el meloxicam difiere circunstancialmente del ketorolaco y estas distintas características hacen que su potencia, el inicio y la duración del efecto analgésico sean distintos entre ellos, y que el tiempo que dura la terapia también sea distinto por los efectos adversos que presentan (Ver. Tabla 1). Por lo tanto, es evidente así que la combinación presentada en D1 (kerotolac y clonixanato de lisina) no conlleva a que un técnico medio decida cambiar el kerotolac por Meloxicam.

Ahora bien y en relación a D2, se resalta nuevamente y con fundamento en la patente US Patent 3,973,027, que el clonixinato de lisina no es lo mismo que la clonixina ni desde el punto de vista de sus propiedades fisicoquímicas ni terapéuticas. A lo cual además, queremos anotar al examinador que, D2 no muestra ninguna evidencia de las ventajas de combinar meloxicam con cualquiera de los 273 principios activos que

se mencionan en la descripción. Así pues la selección del clonixinato de lisina y su combinación con Meloxicam no es una combinación sugerida por el presente documento.

De otra parte, y llamando la atención sobre el problema que busca solucionar la presente invención, proveer una composición con actividad antiinflamatoria y que alivie el dolor con menor efecto colateral, es evidente que ninguno de los documentos D1 y D2, ni en combinación proveen una composición con estos efectos terapéuticos.

Así pues sea el momento para recordar al que el análisis de las anterioridades debe hacerse dentro del contexto del documento en que se encuentra la información y debe evitarse la realización de análisis de patentabilidad retrospectivo, pues éste resulta contrario a lo establecido por las buenas prácticas de las oficinas de patente y a los lineamientos de la *"GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD"*¹ emitida por la Superintendencia de Industria y Comercio, señala sobre este tema que *"Es importante tener en cuenta que una invención reivindicada que, a primera vista, parece evidente, puede ser inventiva. Una vez formulada una nueva idea, a menudo se puede demostrar teóricamente el modo en el que se podría llegar a ella, a partir de algo conocido, a través de una serie de etapas aparentemente fáciles. El examinador de patentes debe evitar el uso de un análisis ex post facto de este tipo."*

"Es decir, el estado de la técnica se debe examinar sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada. La indicación o la sugerencia que permita llegar a la invención reivindicada deben proceder del estado de la técnica o de los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia, y no basarse en la divulgación del solicitante."

"Uno de los factores que deben tomarse en consideración para establecer si la persona del oficio normalmente versada en la materia hubiera estado motivada a combinar los documentos del estado de la técnica es la probabilidad razonable de éxito como resultado de tal combinación de sugerencias del estado de la técnica, consideradas colectivamente."

"En cualquier caso, el examinador de patentes deberá esforzarse por hacer una evaluación práctica conforme a la realidad. Deberá tener en cuenta todo lo que se sabe en cuanto a los antecedentes de la invención reivindicada y dar el valor justo a los argumentos o pruebas pertinentes presentados por el solicitante." (El resaltado es nuestro)

Es entonces claro y para el caso que nos ocupa, que los dos documentos aportados como estado de la técnica no enseñan la combinación de clonixinato de lisina y Meloxicam. Los compuestos que refieren D1 y D2, kerotolac y clonixina, son altamente diferentes a los de la presente invención, por cuanto presenta farmacocinética distinta y propiedades fisicoquímicas distintas y en ninguna de estas anterioridades es claramente indicado que la combinación entre compuestos como el clonixinato de lisina y el Meloxicam conllevarían a una composición analgésica con un efecto analgésico inesperado y con menos efectos colaterales sobre los pacientes.

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.13.6.3. Páginas 137 y 138. Relativo al *Análisis ex post facto o retrospectivo o hindsight* (disponible electrónicamente en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

Sea pues es entonces oportuno además recalcar que la “Guía Para Examen de Solicitudes de Patente De Invención y Modelo de Utilidad”² de la Superintendencia de Industria y Comercio, señala que *“El examinador no debe basarse en apreciaciones personales, toda objeción referente a falta de nivel inventivo debe probarse con documentos del estado de la técnica. Es decir que el examinador debe determinar la materia que sí es patentable y excluir o negar aquella que no lo es, de acuerdo con el estado de la técnica y de conformidad con la legislación y la jurisprudencia y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y el estado de la técnica. **El método para examinar el Nivel Inventivo será el método problema solución.***

*El examinador debe presentar los documentos relevantes que anulan el nivel inventivo de la invención en estudio y el examen de cómo las divulgaciones previas inducen a la persona del oficio normalmente versada en la materia a realizar la invención **sin que se hubiese requerido de su parte investigación alguna.***

*De otro lado, si el solicitante aporta información para demostrar o probar que su invención ofrece un efecto mejorado frente a lo ya conocido, **el examinador deberá analizar si dicha información manifiesta un aporte al estado de la técnica y de esta manera llegar a la conclusión que la invención tiene nivel inventivo**” y en correspondencia, no podría asegurar el examinador que de un listado de 273 principios activos mencionados en D1, un técnico medio pudiese llegar a seleccionar específicamente el clonixinato de lisina **sin que este hubiese requerido de su parte investigación alguna.***

Es así claramente validado con los argumentos expuestos, que el inventor necesito investigación y experimentación adicional para poder llegar a una combinación farmacéutica que incluyera clonixinato de lisina en combinación con Meloxicam para lograr una actividad antiinflamatoria que alivie el dolor con menor efecto colateral.

La combinación reivindicada, **no** es un desarrollo que se derive de la unión de los dos documentos D1 y D2 sin experimentación adicional.

En otras palabras y basándonos en los lineamientos de la Guía citada y partiendo de la información divulgada en D1 y D2, una persona del oficio normalmente versada en la materia no habría estado motivada a desarrollar una combinación para aliviar el dolor con menor efecto colateral como la de la presente invención.

En base a las modificaciones realizadas en las reivindicaciones y analizados los documentos mencionados por el Examinador como relevantes, se ha demostrado que existen diferencias fundamentales y que no existe ningún documento en el estado de la técnica que determine las características de la Presente Invención, así como tampoco es evidente para un experto en la materia deducir las mismas a partir de una combinación de estos documentos, por lo que es posible afirmar que esta cumple las condiciones de novedad y de actividad inventiva según los Artículo 16 y 18 de la Decisión 486 y se concluye por tanto que es patentable.

² Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.13.5. Páginas 131. Relativo al *Examen de Nivel Inventivo*(disponible electrónicamente en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

Finalmente, queremos informar a ese Despacho que el privilegio de patente de invención ha sido concedido para esta invención por la Oficina Española de Patentes quien también realizó el informe de Búsqueda Internacional.

3. Después de haber modificado las reivindicaciones, según las observaciones y sugerencias del Examinador al igual que a la luz de mis argumentos, solicito de manera respetuosa se otorgue el privilegio de patente de invención dado que esta cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486.

Del Señor Director,

POSSE HERRERA RUIZ


HELENA CAMARGO WILLIAMSON
C.C 35.455.268 de Bogotá
T.P. 76.985

Anexos: Formulario modificaciones.
 Capítulo reivindicatorio modificado con control de cambios.
 Capítulo reivindicatorio modificado en limpio.

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES A SOLICITUDES EN TRÁMITE

1. TIPO DE SOLICITUD

☒ MODIFICACIÓN☐ CORRECCIÓN

1.1 IDENTIFICACIÓN DEL TRÁMITE

☒ Patente de invención/PCT☐ Patente Modelo de Utilidad/PCT☐ Diseño Industrial☐ Esquema de Trazado Circuitos Integrados

2. DATOS DEL SOLICITANTE

☐ Persona Natural☒ Persona Jurídica

FARMACÉUTICOS RAYERE, S.A.

NOMBRE O DENOMINACIÓN/NOMBRE O RAZÓN SOCIAL COMPLETA

DIRECCIÓN

CIUDAD

DEPARTAMENTO/ESTADO

PAÍS DE RESIDENCIA

EMILIANO ZAPATA N° 72 COL. PORTALES, C.P. 03300

MÉXICO DISTRITO FEDERAL

MÉXICO

No. TELÉFONO

CORREO ELECTRÓNICO

NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN

3. DATOS DEL APODERADO

APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN	
CAMARGO WILLIAMSON		HELENA	c.c. 35.455.268 de Bogotá	T.P. 76985
DIRECCIÓN	Carrera 7 No. 71-52 Torre A, Piso 5		No. TELÉFONO	3257300
CIUDAD	Bogotá D.C.		CORREO ELECTRÓNICO	notipi@phrlegal.com
PAÍS	Colombia		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	

4. MODIFICACIÓN Y/O CORRECCIÓN SOLICITADA

(Código actuación SIC - 608)

EXPEDIENTE No. **15264156**

- ☐ Capítulo Descriptivo
- ☒ Capítulo Reivindicatorio
- ☐ Resumen
- ☐ Modificación Título

5. MODIFICACIÓN Y/O CORRECCIÓN SOLICITADA

(Código actuación SIC - 587)

- | | | |
|--|---|--|
| ☐ Cesión/Cambio Solicitante | ☐ Cambio de Nombre | ☐ Cambio de Domicilio |
| ☐ Cambio de Dirección | ☐ Nombre Inventor | ☐ Momento Publicación |
| ☐ Otra: Especifique: _____ | | |

6. ANEXOS:

- ☐ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la modificación.
- ☐ Poder, si fuere el caso.
- ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Documento que contiene las modificaciones y/o correcciones

7. FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)



HELENA CAMARGO WILLIAMSON
APODERADO
C.C. 35.455.268 T.P. 76985

REIVINDICACIONES

1. ~~Una nueva combinación farmacéutica analgésica caracterizada porque comprende~~contiene ~~una combinación de meloxicam o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables y de clonixinato de lisina así como sus hidratos, o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables,~~ en una ~~proporción~~es que pueden variar desde 1:~~25~~4 hasta 1:~~600~~50 (p/p) respectivamente.
2. ~~Una~~La combinación ~~composición~~ de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el meloxicam es el compuesto químico: 4-Hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dióxido.
3. ~~Una composición~~ ~~La combinación~~ de conformidad con las reivindicaciones 1 ~~y~~ 2, caracterizada porque el clonixinato de lisina es: la sal de lisina del ácido 2-(3-cloro-2-metil-fenil) aminopiridin-3-carboxílico.
4. ~~Una~~La combinación de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque las proporciones de meloxicam:clonixinato de lisina preferentemente son 1:25, 1:33 y 1:50.
5. Una composición farmacéutica que contiene la combinación de conformidad con las reivindicaciones 1 a 4, y excipientes farmacéuticamente aceptables.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5 caracterizada porque dicha composición es una solución inyectable.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 5 caracterizada porque dicha composición tiene una forma farmacéutica que se

selecciona del grupo que consiste de: comprimidos, cápsulas, soluciones orales, suspensiones orales, geles, ungüentos y supositorios.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación farmacéutica analgésica caracterizada porque contiene meloxicam y clonixinato de lisina, en proporciones que pueden variar desde 1:25 hasta 1:50 (p/p) respectivamente.
2. Una composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el meloxicam es el compuesto químico: 4-Hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dióxido.
3. Una composición de conformidad con las reivindicaciones 1, caracterizada porque el clonixinato de lisina es: la sal de lisina del ácido 2-(3-cloro-2-metil-fenil) aminopiridin-3- carboxílico.
4. Una combinación de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque las proporciones de meloxicam:clonixinato de lisina preferentemente son 1:25, 1:33 y 1:50.
5. Una composición farmacéutica que contiene la combinación de conformidad con las reivindicaciones 1 a 4, y excipientes farmacéuticamente aceptables.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5 caracterizada porque dicha composición es una solución inyectable.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 5 caracterizada porque dicha composición tiene una forma farmacéutica que se selecciona del grupo que consiste de: comprimidos, cápsulas, soluciones orales, suspensiones orales, geles, ungüentos y supositorios.